

AÑO

Expediente núm.



242084

REGISTRO DE LA PROPIEDAD INDUSTRIAL

CERTIFICADO DE ADICION

MEMORIA DESCRIPTIVA

que se acompaña a la solicitud de

un **CERTIFICADO DE ADICION** en España,

a favor de

Dr. KARL THOMAE, GmbH, de nacionalidad
alemana domiciliado en Biberach an der Riss (República
Federal Alemana)
calle de núm.

por:

« PERFECCIONAMIENTOS INTRODUCIDOS
», en el objeto de la patente principal núm. 239.106
que fué concedida en de de 195 por
« PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINAS TERCIARIAS »



242084

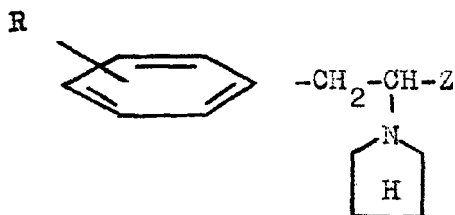
CERTIFICADO DE ADICION

a favor de:

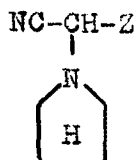
DR. KARL THOMAE G.M.B.H. de nacionalidad alemana, residente en Biberach an der Riss, República Federal Alemana, por: "PERFECCIONAMIENTOS INTRODUCIDOS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 239.106 por: PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINAS TERCIARIAS".

Memoria descriptiva

En la Patente nº 239.106 se describe un procedimiento para la obtención de aminas terciarias de la fórmula general



según el cual se hacen reaccionar nitrilos de la fórmula general



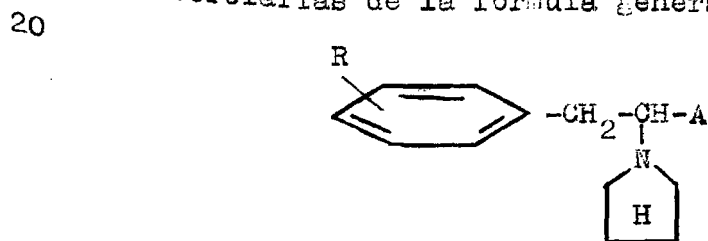
con halogenuros de bencilmagnesio en presencia de disolventes y se cuaternizan eventualmente los productos de reacción obtenidos.



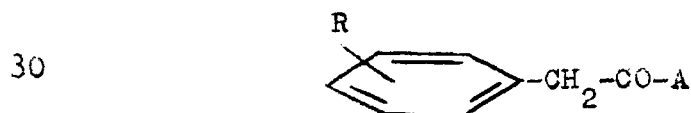
242084

15 En estas fórmulas significan R hidrógeno, un resto alquilo o alcoxido y Z un resto alquilo o alquénico de cadena recta o ramificada.

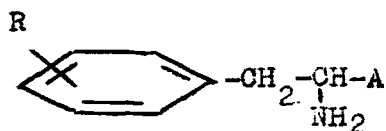
Ahora bien, en ulterior perfeccionamiento de este procedimiento, se ha comprobado que se obtienen con buen rendimiento aminas terciarias de la fórmula general



25 donde R representa hidrógeno, un grupo alquilo o alcoxido y A un resto alquilo o alquénico de cadena recta o ramificada con por lo menos 2 átomos de carbono, si, de manera en sí conocida, se aminan reductivamente con pirrolidina cetonas bencilalquílicas de la fórmula general



35 teniendo R y A el significado anteriormente indicado, o haciendo reaccionar las cetonas mencionadas, de manera en sí conocida, con pirrolidina y ácido fórmico, y respectivamente formiatos, o bien haciendo actuar, de manera en sí conocida, 1,4-dihalogenobutano sobre aminas primarias de la fórmula general



donde R y A tienen el significado anteriormente indicado.

40 La aminación reductora es realizada preferiblemente de manera catalítica, pudiéndose modificar dentro de amplios límites las

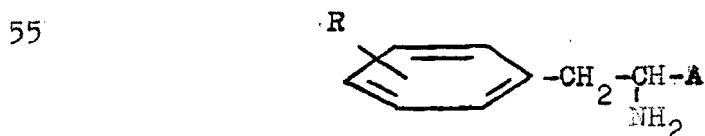


242084

condiciones de ensayo y especialmente trabajar ventajosamente a presión elevada. Pero, de manera en sí generalmente conocida, se puede también proceder haciendo actuar sobre las sustancias que intervienen en la reacción, hidrógeno nascente que se obtiene por ejemplo de cinc en polvo y ácido clorhídrico, o más adecuadamente de aluminio activado en presencia de un disolvente que contiene grupos hidroxilo, en agua.

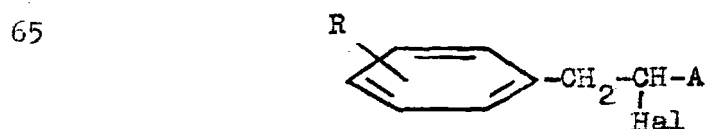
Además, un método preferido para la obtención de los compuestos según la invención está constituido por la transformación según Leuckart-Wallach con pirrolidina y ácido fórmico o formiatos.

Otra posibilidad de obtención de las aminas terciarias según la invención es la de hacer actuar sobre aminas primarias de la fórmula general



donde R y A tienen el significado anteriormente indicado, 1,4-dihalógenobutano, formándose entonces el anillo de la pirrolidina.

Finalmente, para la obtención de los compuestos según la invención son de considerar todos los otros métodos en sí conocidos que sirven para la síntesis de tales aminas terciarias heterocíclicas, pudiéndose por ejemplo combinarse con pirrolidina también bencilhalogenuros de la fórmula



donde R y A tienen el significado anteriormente indicado, o reducir por el método de Wolff-Kishner correspondientes cetonas de -pirrolidina, o añadirle pirrolidina al doble enlace olefínico de



242084

estiroles sustituidos de la fórmula general



donde R y A tienen el significado anteriormente indicado.

75 Los compuestos obtenidos según la invención constituyen valiosos medios terapéuticos, cuyos efectos fueron ya tratados en la Patente nº 239.106.

Ejemplo 1.

80 Se disuelven 12 g de bencilpropilcetona y 5,5 g de pirrolidina en 50 ml de metanol absoluto, se añaden 0,15 g de óxido de platino y se agita a temperatura ambiente, con paso de hidrógeno, a unas 3 atmósferas. Una vez concluida la absorción de hidrógeno, se separa por filtración el catalizador y se evapora la solución de metanol. Se disuelve el residuo en ácido clorhídrico diluido y se agita con éter para su purificación. Se alcaliniza luego la solución acuosa, se extrae con éter la amina que se ha separado y se seca pasando por sulfato de sodio. El 1-fenil-2-pirrolidín-pentano obtenido después de la eliminación del disolvente hierve a 153° a una presión de 16 mm. El clorhidrato, recristalizado en acetona, se funde a 133-134°. El rendimiento de amina es de 9 g.

Ejemplo 2.

95 Se agita una solución de 16,2 g de bencilpropilcetona, 14,2 g de pirrolidina y 2 g de níquel Raney en 150 ml de etanol, con paso de hidrógeno, a unas 4 atmósferas y a 70° hasta que no es absorbido ya hidrógeno. Se continua como en el ejemplo 1 y se obtienen 8 g de 1-fenil-2-pirrolidín-pentano.

De 11 g de cetona bencilétilica se obtienen de la misma manera



242084

8 g de 1-fenil-2-pirrolidin-butano de $K_p_{0,25} = 85^\circ$. El clorhidrato de la amina se funde a $158-159^\circ$.

100

Ejemplo 3.

105

Se mezcla con agitación una solución de 10 g de bencilpropilcetona y 7 g de pirrolidina en 100 ml de metanol con 10 g de aluminio activado (obtenido por el método de Wistinghausen, Ber.dtsch. Chem. Ges. tomo 57, pág. 167 (1924)) y 30 ml de agua. Después de dejar reposar varias horas, se calienta aún 2 - 3 horas con reflujo, luego se filtra, se acidifica ligeramente con ácido clorhídrico el producto de filtración y se agita con un poco de éter. Se alcaliniza la capa acuosa ácida, separándose la base que se extrae con éter y se seca con sulfato de sodio. Después de la destilación en vacío se obtienen 6 g de 1-fenil-2-pirrolidin-pentano.

110

Ejemplo 4.

115

En 28,4 g de pirrolidina, que se encuentran en un balón con refrigerador descendente, se añaden a gotas 18,4 g de ácido fórmico al 100% y se calienta luego lentamente a unos 170° , separándose por destilación el agua que se ha formado. Después del enfriamiento, se añaden 18,2 g de bencilpropilcetona, 4,6 g de ácido fórmico y 2 g de hexahidrato de cloruro de magnesio y se calienta la mezcla durante unas 5-6 horas en baño de aceite de 180 a 190° , hasta que no destila ya líquido alguno.

120

Se mezcla con ácido clorhídrico diluido hasta la reacción ácida, la mezcla de reacción que se encuentra en el balón y se lava con éter. De la solución acuosa ácida se separa, al añadirse álcalis, la amina, que se extrae en éter y se destila en vacío. Se obtienen 13 g de 1-fenil-2-pirrolidin-pentano, cuyo clorhidrato, después de recrystalizar en acetona, funde a $132-134^\circ$.

125



242084

Ejemplo 5.

130 Se opera como se describe en el Ejemplo 4, pero empleando 17,6 g de (p-metilbencil) propilcetona ($Pc_{12} = 128 - 132^{\circ}$) y se obtienen 17 g de 1-(4-metilfenil)-2-pirrolidin-pentano de $Pc_{0,7} = 114 - 116^{\circ}$. La sal p,p'-dicloro-aifenildisulfínica de la amina (obtenida por el método Runge, Die Pharmazie, tomo 12, pág. 8 (1957)) se funde, recristalizada en acetato de etilo, a $124 - 125^{\circ}$.

Ejemplo 6.

135 Se opera de la manera indicada en el Ejemplo 4, pero empleando 17,6 g de bencilbutilcetona y se obtienen 13 g de 1-fenil-2-pirrolidin-hexano, de $Pc_{0,5} = 102 - 103^{\circ}$.

Empleando 14,8 g de benciletilcetona, el rendimiento de 1-fenil-2-pirrolidin-butano es de 15 g, $Pc_{0,25} = 85^{\circ}$.

Ejemplo 7.

140 Se trata y prepara de la manera descrita en el Ejemplo 1 una solución de 17,6 g de bencilbutilcetona y 14,2 g de pirrolidina en 150 ml de etanol, en presencia de catalizador constituido por 0,15 g de óxido de platino. Se obtienen 10,5 g de 1-fenil-2-pirrolidin-hexano.

145 Ejemplo 8.

150 Se calienta durante 4 horas, con reflujo, 7 g de 1-fenil-2-amino-pentano y 9 g de 1,4-dibromobutano con 2 g de acetato de sodio en 50 cm³ de isopropanol. Después de destilar el isopropanol, se toma el residuo con ácido clorhídrico diluido y se lava con éter. Se alcaliniza luego la capa acuosa ácida y se extrae con éter el aceite que se ha separado, que, después de secar con sulfato de sodio y eliminar el disolvente, se destila. Se obtienen 4 g de 1-fenil-2-pirrolidin-pentano de $Pc_{0,75} = 100^{\circ}$, cuyo clorhidrato, recristalizado en acetona, funde a $133 - 134^{\circ}$.



242084

155 Ejemplo 9.

Se suspenden en 285 g (4,0 moles) de pirrolidina absoluta 1,5 g (0,215 g-átomos) de metal litio cortado en pequeños trozos y se calienta hasta la ebullición, con reflujo, la suspensión. A la mezcla hirviendo se añaden a gotas, agitando, en el transcurso de una media hora, 148 g (1,0 mol) de 1-fenil-penteno-(1). Después de añadir aproximadamente una tercera parte del fenilpenteno, se advierte el curso de la reacción por el rápido cambio hacia pardorrojizo del color de la mezcla y por un perceptible desarrollo de calor. Una vez que se ha añadido todo el fenilpenteno, se sigue haciendo hervir durante otras 7 horas, con reflujo, la mezcla de reacción.

Después de enfriada, se vierte la mezcla de reacción en unos 2 litros de agua y se acidifica con ácido clorhídrico concentrado. Se extrae con éter la solución ácida, para eliminar las partes insolubles en ácido, y se hace amoniacal, separándose en forma de aceite la base deseada. Se agita con éter el aceite y se concentra la solución etérea después de lavada con agua y secada con sulfato de sodio. El residuo que queda es destilado en el vacío, obteniéndose en forma de líquido de color debilmente amarillo, de $Pc_{10} = 148 - 150^{\circ}$, el 1-fenil-2-pirrolidin-pentano. Rendimiento 164 g (correspondientes al 75,5% de la teoría); $(n)_{D}^{20} 1,5167$.

Análisis:	Cálculado:	N	6,45%
	Encontrado:	N	6,43%

(Determinado por titulación de la base con ácido perclórico en éter acético glacial). Como catalizador para la reacción de adición puede también emplearse metal sodio, en lugar de metal litio.

Por precipitación de la base con clorhídrico seco en toluol absoluto se obtiene su clorhidrato con un rendimiento de más del 90%, que, después de recristalizar en acetona, se funde a $132 - 133^{\circ}$

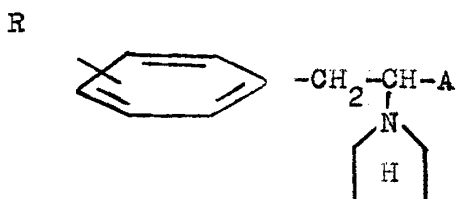


242084

185 Esta solicitud que corresponde a la presentada en Alemania
 el 27 de Mayo de 1.957, bajo el número T 13.651 IVb/12p., se aco-
 ge a los beneficios del artículo 51 del vigente Estatuto sobre
 Propiedad Industrial y del artículo 4º del Convenio de la Unión.

REIVINDICACIONES

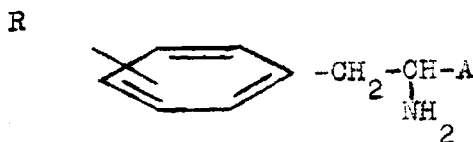
190 1). Perfeccionamientos introducidos en el objeto de la patente
 Principal número 239.106 por: Procedimiento para la obtención de
 aminas terciarias de la fórmula general



donde R representa hidrógeno, un grupo alquilo o alcoxilo, y A un
 resto alquilo o alkenilo de cadena recta o ramificada con cuando
 menos dos átomos de carbono, caracterizado por el hecho de aminar-
 se reductivamente de manera en sí conocida cetonas sencilalquílicas
 200 de la fórmula general



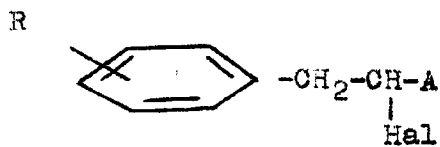
donde R y A tienen el significado anteriormente indicado, o trans-
 formarse las cetonas mencionadas con pirrolidina y ácido fórmico
 205 y respectivamente formiatos, o hacerse actuar 1,4-dihalógenobutano
 sobre aminas primarias de la fórmula general



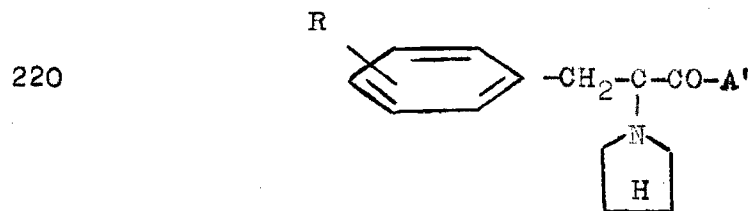
210 donde R y A tienen el significado anteriormente indicado, o trans-
 formarse con pirrolidina halogenuros de la fórmula general



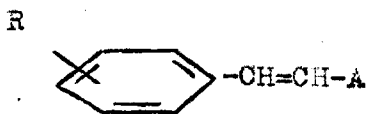
242084



215 donde Hal representa un resto halógeno y R y A tienen el significado anteriormente indicado, o reducirse con hidrazina y etilato de sodio, a temperatura elevada, cetonas de α -pirrolidina de la fórmula general



225 donde A' representa un resto alquilo o alkenilo de cadena recta o ramificada y R tiene el significado anteriormente indicado, o añadirse pirrolidina al doble enlace olefínico de estiroles sustituidos de la fórmula general



donde R y A tienen el significado anteriormente indicado.

230 2).- PERFECCIONAMIENTOS INTRODUCIDOS EN EL OBJETO DE LA PATENTE PRINCIPAL Nº 239.106 por: "PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCION DE AMINAS TERCIARIAS.

Esta Memoria consta de nueve hojas foliadas y mecanografiadas por un solo lado de sus caras.

Madrid, a 20 de Mayo de 1.956